

**Nevropati
i form av nedsatt
tynn- og tykkfiberfunksjon
og kuldeallodyn
etter kuldeskade**

**En studie
basert på funn og undersøkelse
av 16 soldater med kuldeskade
oppstått under øvelse**

**Semesteroppgave skrevet av
Anne Elise B. Pedersen
V00
a.e.b.pedersen@studmed.uio.no
Veileder Ellen Jørum**

2005

ABSTRACT

Non-freezing cold injury (trenchfoot) is characterised by peripheral neuropathy, developed when the extremities are exposed to wet conditions at temperatures just above freezing. During World War I most of the warfare took place in trenches where the soldiers were exposed to a wet and cold environment, and as many as 100 000 men were affected.

Microcirculation after cold-injuries has previously been investigated. The effect of cold on the nervous system has not been paid as much attention. It has been reported that cold-injuries causes damage to larger myelinated fibres. Damage to the small myelinated and unmyelinated fibres has not yet been possible to evaluate.

We have tested 16 soldiers, suffering from cold-injuries during military service and now years later still experiencing sequela (pain when exposed to cold/warm temperatures, numbness, skincolour changes, oedema, desquamation). Using neurography and thermotest we evaluated the thick- and thin fibre function, and found a light neuropathy, affecting both populations. This is the first time it has been possible to evaluate the thin fibres.

We found coldallodynia in more than 60% of the cold injured, which is also a frequent finding in patients suffering from neuropathic pain. The mechanisms of coldallodynia in these groups are discussed, and we conclude that they differ. Due to the severe pain at threshold level and the reduction of cold hyperalgesia by a NMDA-receptor antagonist we suggest central mechanisms to be responsible for coldallodynia in patients suffering from neuropathic pain, whereas peripheral mechanisms are more likely involved in coldallodynia following cold injury.

Innholdsfortegnelse

Side

2	Abstract
4	Innledning
7	Metode
9	Resultat
11	Diskusjon
20	Tabell 1
21	Tabell 2
22	Tabell 3 og 4
23	Litteraturhenviing

INNLEDNING

Det er kjent fra tidligere studier at lokale kuldeskader kan gi opphav til langvarige plager. Sekveler i form av kuldehypersensitivitet, hud - og negledystrofi, hypestesi, parestesier, nummenhet og hyperhidrose er rapportert (2). Det er funnet at kulde har en direkte virkning på de perifere nerver, med nevropati til følge (1, 2). Kuldeskade uten forfrysning er en type lokal kuldeskade som er karakterisert av nettopp dette. Nevropatien utvikles i ekstremitetene når de utsettes for lange perioder i kaldt og vått miljø, i temperaturer like over frysepunktet (- 0.55 til 15 °C) (1).

Historikk:

Soldater i krig eller som deltar på militære øvelser i kalde områder er en gruppe som særlig er utsatt for og rammes av lokale kuldeskader. I den norske hæren ble det over en 3 års periode (1986-89) registrert lokale kuldeskader hos 41 soldater (5). Dette er imidlertid intet nytt fenomen i militærsammenheng. Under første verdenskrig (1914-1918) ble det rapportert at hele 115 361 soldater led av en type kuldeskade som ble kalt trench-foot, en tilstand oppkalt etter skyttergravene som strakk seg langs Vestfronten, fra Nordsjøen helt ned til Sveits' grenser (1). Det karakteristiske for denne krigen av at den ble ført nettopp fra skyttergravene, hvor regn, gjørme og lave temperaturer ga grobunn for utviklingen av skyttergravsfot. Det var her soldatene oppholdt seg, her kriget de og her sov de og hadde sitt hjem. Ved regn, som var et hyppig innslag, ble skyttergravene omgjort til gjørmebunn. I denne gjørmen måtte soldatene stå, ofte immobilisert i samme stilling med geværet klart, i temperaturer ned mot frysepunktet. Noen opplevde nettopp forfrysninger, men denne tilstanden fant man kun hos 10 % av de skadde. Majoriteten ble rammet av kuldeskade uten forfrysning. Det var under 1. verdenskrig at en klinisk differensiering mellom forfrysning med iskrystalldannelse (frostbite) og kuldeskade uten forfrysning (trench-foot) først ble gjort (1).

Soldatene som ble rammet av kuldeskade rapporterte først om en følelse av kalde ben som etter hvert gikk over i total følelsesløshet. Så ble bena så hovne at de vanskelig lot seg presse ned i militærstøvle som ikke passet lengre. Soldater som gikk barbeint eller med usnørte støvler var et vanlig syn i skyttergravene langs Vestfronten. I tillegg hadde bena fargeforandringer, fra rosa til svart og gangrenøst, og man kunne også få bullae. Tilstanden kunne vare fra 2 uker til 3 måneder eller lengre. Resultatet ble et stort antall immobiliserte soldater som ikke kunne marsjere. Skyttergravsfot ga dermed store konsekvenser for krigføringen, og mange teorier om årsak og behandling ble utprøvd (3).

Kuldens effekt på kroppen

Generell hypotermi:

Hypotermi oppstår når kroppstemperaturen reduseres til under 35° C. Dette kan skje for eksempel ved opphold i vann fra 4-10 °C og vil gi redusert sentral blodtilførsel, redusert kjernetemperatur og avkjøle blodet til hjernen som igjen vil føre til mental konfusjon. Muskeltetani sees samtidig. Økt vagal firing gir premature ventrikulære kontraksjoner og arytmier. Kroppen svarer på kulden med å øke varmeproduksjonen gjennom økt muskelarbeid og oksygenforbruk. Denne responsen er kun tilstrekkelig de første 30 minuttene. Det skjer en perifer vasokonstriksjon for å bevare varme. I tillegg vil økt

sympatikusaktivitet gi økt hjerteaktivitet, metabolisme og skjelving ved temperaturer ned til 35 °C. Ved temperaturer under dette vil funksjonenes intensitet avta. Det sees redusert respirasjonsrate, BT og hjerterefrekvens. Ved temperatur under 32 °C blir pasienten apatisk, sliten og gjør ulogiske handlinger, som å kle av seg. Ved temperaturer under 28 °C sees svak puls, nedsatt respirasjon og koma. Kulden vil også indusere en diurese som gir økt viskositet i blodet og derav redusert blodgjennomstrømning i periferien samt mindre effektiv oksygen-hemoglobin-binding. Resultatet av dette er redusert minuttvolum og økt perifer motstand, før hjerTESTANS inntreffer (7).

Fokale lesjoner:

Kuldeskader etter opphold i reduserte temperaturer inndeles i to grupper; frostskader oppstår i temperaturer under 0 °C hvor iskrystaller dannes i vevet; vevet fryser. Ved kuldeskade derimot skjer det ingen isdannelse. Kuldeskade sees etter opphold i temperaturer noe over frysepunktet over lengre tid. Andre karakteristika som skiller gruppene fra hverandre behandles senere.

Skade etter frost som gir frysning av vev skyldes initialt celledød og vevsskade. Men skade kan også oppstå i vevet under opptining. Det er to ulike situasjoner som gir ulik grad av skade: der hvor kun en kroppsdel er utsatt for kulde, men kjernetemperaturen er bevart vil det nedkjølte perifere området ha vekslende vasokonstriksjon og – dilatasjon i sykluser på 5-10 min., kalt Huntings syndrom. Den andre typen sees hos personer med synkende kjernetemperatur. Når hypotermi nærmer seg vil opprettholdelse av kjernetemperaturen prioriteres på bekostning av periferien som opplever en vedvarende vasokonstriksjon. Temperaturen vil falle og ved -2 °C vil iskrystaller dannes i den frie væsken ekstracellulært. Væsken ekstracellulært blir hyperton og det osmotiske trykket vil øke slik at væske forflytter seg fra det intracellulære- til det ekstracellulære rom. Denne intracellulære dehydreringen er toksisk for cellen.

Ved rask forfrysning (temperaturfall over 10°C per minutt) dannes intracellulære iskrystaller og direkte celledød oppstår.

Ved opptining og reperfusjon reverseres prosessene. Inflammatoriske mediatorer frigjøres, det oppstår en reaktiv vasodilatasjon som sammen med økt karpermeabilitet gir væskelekkasje til interstitiet. Det sees ødemdannelse og mikrotromber (4).

Klinikk

Frostskade:

Frostskader oppstår under opphold i temperaturer under frysepunktet, og skyldes iskrystalldannelse i vevet. Ved frostskade kjennes først en lett smerte og nummenhet i det vevet som utsettes for kuldepåvirkning. Etter en vasokonstriksjon som inntreffer blir vevet helt følelsesløst og smertene forsvinner. Klinisk vil da huden være lett cyanotisk eller hvit av farge med liten eller ingen sensibilitet, og kjennes hard (4). Det kan oppstå nekrose og degenerasjon av alle nervefibrene (2).

Kuldeskade uten forfrysning:

Kuldeskade uten forfrysning (trenchfoot) er en tilstand som oppstår når vev utsettes for temperaturer rett over frysepunktet (-0.55 til 15 °C) over lengre tid og gjerne i fuktige miljø, men uten at vevet fryser (1). Denne nedkjølingen endrer cellene og årene, og særlig sees skader på endotel (4).

Klinisk beskrives et akutt og kronisk bilde. Akutt kan symptomene ligne på en begynnende forfrysning (4). Kronisk er det rapportert om kuldehypersensitivitet, hud - og negledystrofi, hypesesi, parestesier, nummenhet og hyperhidrose, plager som kan vedvare i lang tid (2).

Klinisk er det foreslått at det eksisterer et kontinuum fra den milde skyttergravsfoten, til den alvorlige og nekrotiske frostskaaden, noe som gjenspeiler seg histopatologisk i endringen i de perifere nerver med involvering av de myeliniserte fibrene først, før de umyeliniserte før tilslutt hele endonevriet er affisert (2).

Når det gjelder kroniske symptomer har kuldeskader i senere studier vist å gi perifer nevropati med sekvele i form av kuldeallodyni, redusert kuldeterskel og smerter ved fornyet kuldeeksponering (23-28). Allodyni er definert som smerte ved et ikke-smertefullt stimulus, som berøring, lett trykk eller moderat kulde- og varmepåvirkning (33). Alvorlighetsgraden av skaden er proporsjonal til varighet av kuldepåvirkning (1).

Oppgavens formål

Fra tidligere er patofysiologien bak kuldens virkning på vevet undersøkt i studier, og da særlig med tanke på mikrosirkulasjon (8). Nevropati etter kuldeskade er kjent, men behandlet i langt mindre grad. Det er vist at kulde kan affisere nervefibere, og da primært de tykke og myeliniserte fibrene (1, 2). Tynnfiberaffeksjon har vært foreslått ut fra kliniske funn (2), men har ikke før kunnet la seg kvalitativt evaluere.

Skademekanismen/-e bak kuldeskade er omdiskuterte og inkluderer direkte aksonal skade, ischemi og ischemi/reperfusjon. I en studie av Irwin (1) konkluderes det med at kuldeskade gir nevropati med en reduksjon i antall tykke myeliniserte fibre, og på basis av dyre-modellen brukt i forsøket (bakre ben hos kanin) at etiologien til kuldeskade både er ischemi og ischemi-reperfusjon. Når det gjelder de tynneste fibrene finner han ingen affeksjon av disse (1).

Et større arbeide utført ved Rikshospitalet som omfatter 28 soldater utsatt for kuldeskader og som ble undersøkt i tidsrommet 1998-2002, er under utarbeidelse og resultatene er foreløpig publisert i abstracts (23-28).

Studien påviste endringer først og fremst relatert til de tynne nervefibere. Et særlig fremtredende fenomen var påvisning av kuldeallodyni som korresponderte med soldatenes subjektive plager i form av kuldeeksponert smerte.

Denne oppgaven omhandler bearbeidelse av data fra en ny gruppe på 16 soldater fra den norske hær, utsatt for kuldeskade under militærøvelse. Formålet er å kartlegge hvordan skaden oppstod og å beskrive de kliniske symptomer for så gjennom analyse av data fra nevrografi og termotest avdekke en mulig endring i tykk- og/eller tynnfiberfunksjon. I tillegg inneholder oppgaven en diskusjon over mulige nevrofysiologiske mekanismer som kan være involvert.

METODE

Utvalg:

Utvalget består av en gruppe på 16 soldater som er blitt henvist til undersøkelse ved klinisk nevrofysiologisk laboratorium ved Rikshospitalet grunnet kuldeskade oppstått under tjeneste i forsvaret. Det ble innhentet kliniske opplysninger som foreligger hos 13, og de er mangelfulle hos 3 av de 16 undersøkte. De er undersøkt vha. nevrografi og termotest.

Testmetoder

-Nevrografi:

Ved nevrografi beregnes funksjonen i de tykke nervefibrene. Motorisk nerveledningshastighet utføres ved å registrere muskelsvar etter stimulering ulike steder langs den motoriske nerve. Tiden fra distal stimulering og til muskelkontraksjon kalles distal-latens, og er sammensatt av ledningshastighet i nerven, nevromuskulær transmisjon og ledningstid i muskelmembranen. Ved måling av sensorisk nerveledningshastighet stimuleres nerven perifert for registrering. Amplitude og bredde på det motoriske eller sensoriske svar kan gi informasjon om hvor mange aksoner som er aktive og om hastighetsprofilen i nerven (9,11).

Følgende variabler ble undersøkt: Motorisk svaramplitude, distal latenstid og nerveledningshastighet i nervus medianus og ulnaris i overekstremiteten samt i nervus peroneus og tibialis posterior i underekstremiteten. I tillegg ble sensorisk svaramplitude og ledningshastighet i nervus medianus, ulnaris og suralis undersøkt.

Ved klinisk nevrografi bestemmes bare hastigheten i de tykkeste og raskeste myeliniserte fibre. Nevrografi kan altså ikke benyttes til å evaluere funksjonen i den tynne nervefibrene som A-delta-fibre som medierer kulde og skarp, stikkende smerte, og heller ikke i C-fibre som medierer varme, varmesmerte og enkelte typer taktil smerte (9, 11).

Ideelt ble det utført nevrografi i en over- og en underekstremitet hos alle 16 soldater, men fordi noen kun var utsatt for kuldeskade i hender eller føtter, ble dette vurdert individuelt og det totale antall ekstremiteter som ble undersøkt er 27. Verdiene sammenlignes med data fra en kontrollgruppe som består av 20 friske kadetter fra Krigsskolen.

-Termotest:

Dette er en semi-objektiv test på de tynne myeliniserte temperaturfibre og umyeliniserte temperaturfibre. Undersøkelsen er basert på en elektrisk styrt temperatur termode som plasseres på huden. Temperaturgrensene bestemmes vha. en computer ut fra en baseline-temp på 32 °C som endres med 1 °C/s. Pasienten angir når vedkommende kjenner antydning til varme eller kulde ved å trykke på en knapp. Verdien avleses og stimulatoren returnerer til baseline. I tillegg måles varme-smerte- og kulde-smerte-deteksjonsterskel. Max.temperaturgrense er 50 °C og minimum er 5 °C. Hvis disse grensene nås før

undersøkte trykker på knappen, vil temperaturen automatisk returnere til baseline. Det testes for de 4 kvalitetene i hender og føtter.

Varme- og kuldedeteksjonstersklene regnes ut som et gjennomsnitt av 5 etterfølgende målinger. Varme- og kulde-smerte-terskel er gjennomsnitt av 3 verdier målt med 10 sekunders intervall.

Gjennom termotest bestemmes terskel for kulde og varme sensibilitet, og terskel for kulde- og varme-smerte og derved funksjonen i de tynneste myeliniserte temperatur- og smertefibre samt i de tynneste umyeliniserte smertefibre. I tillegg kartlegges mulige kvalitative abnormaliteter og mulig allodyn/hyperalgesi for varme/kulde.

Som for nevrografi ble det ideelt sett utført termotest i en over- og en underekstremitet hos alle 16 soldater, men fordi noen kun var utsatt for kuldeskade i hender eller føtter, ble dette vurdert individuelt og det totale antall ekstremiteter som ble undersøkt er 26. Verdiene sammenlignes med data fra en kontrollgruppe som består av 20 friske kadetter fra Krigsskolen.

Statistisk analyse:

Statistikken er beregnet vha SPSS versjon 12. Benytter Mann-Whitney U-test for å sammenligne to grupper (kontroll gruppe 1 og kuldeskadet gruppe 2). Differensen ansett som signifikant ved p lik eller mindre enn 0,05.

RESULTATER

-Klinikk:

Utløsende situasjon:

Kuldeskadene inntraff under militærøvelse i Forsvaret. Fire av soldatene fikk kuldeskade under en øvelse i april-99 som bestod av blant annet marsj over fjellet, i vått og kaldt vær, i tillegg beskrives opphold i 45 min i iskald elv og hinderløype hvor soldatene ble våte på bena. En soldat stod 19 timer i kulde. Ni av de undersøkte fikk skade under båttur i åpen gummibåt i november-02 under kalde og fuktige forhold, med vind, i kuling og bølger på 2-3 meters høyde. Temperaturen under båtturen var -2°C, og en soldat beskriver å ha vært ute i båt i 12 timer. Hos resten av de undersøkte oppstod skaden under marsj og våt snøstorm. Felles for alle er lengre tids opphold i kaldt og fuktig miljø, ofte med våte ekstremiteter.

Inndeling av symptomer:

De kliniske manifestasjonene av kuldeskadene er i sin helhet oppført i tabell 1.

Symptomer er inndelt i kategorier der 1a) inneholder de akutte og defineres som symptomer utløst av kulde under øvelse idet den initiale skade oppstod. Under 1b) er de subakutte funn listet opp, beskrevet av stasjonslege 7-10 dager etter at skaden oppstod, mens under 2) kroniske, listes symptomer etter et lengre tidsrom opp, registrert under undersøkelse ved klinisk nevrofysiologisk laboratorium ved Rikshospitalet.

Undersøkelsene her er gjort 2 mnd, 1 år og 2 år etter skadetidspunkt.

Symptomer:

Det er ekstremitene i form av hender og føtter som er utsatt for kuldeskade.

Akutt rapporterer soldatene om frysing og kuldefølelse i ekstremitetene. De opplever nummenhet som er rapportert hos hele 13 av 14. Det beskrives at nummenheten etter hvert kan gå over i fullstendig tap av følelse. 2 av 14 rapporterer om stivhet ved forsøk på bevegelse. Når det gjelder smerter angir en soldat smerter i føttene som kommer ved gange og smerter ved bruk av hendene, en annen angir stikkende smerter. 2 opplevde hevelser. Prikking/stikking er også rapportert. Det ble også sett fargeforandringer i det affiserte området (hyperemi).

Subakutt angir 8 av 13 avflassing av huden, ofte rapportert som at huden sprekker. 7 angir redusert følelse i form av nummenhet. Ødemer sees hos 6, hyperemi hos 4 og stivhet hos 3. I tillegg er økt svettetendens og klamhet et fremtredende funn hos mange. Glinsende hud, blemmer, smerte og parestesier i form av prikking og stikking er også rapportert. 3 angir å bli raskere kald ved kuldeeksponering og å være plaget av kalde ekstremiteter, mens 1 opplever varme ben.

Kroniske symptomer: Hele 11 av 15 angir kroniske plager i form av at de blir raskere kalde ved fornyet kuldeeksponering. Det samme antallet angir også smerter under varme- og kuldepåvirkning. 6 av 14 har fortsatt plager med avflassing og det samme antallet rapporterer om økt svettetendens og klamhet. 6 har fortsatt nedsatt følelse. I tillegg rapporteres fargeforandringer (lilla ved dusjing, røde flekker ved kuldeeksponering), at de

mister negler, at det tar lang tid å varme opp en nedkjølt ekstremitet og om parestesier i form av prikking og stikking.

2 soldater beskriver plutselig glovarme ben, særlig om kvelden, som må avkjøles med et vått håndkle.

-Testresultat:

--Nevrografi:

Det var signifikante forskjeller mellom de kuldeskadde og normale på følgende variabler: Forlenget distal latenstid for motoriske fibre i nervus medianus og ulnaris ($p<0.05^*$), nedsatt ledningshastighet for sensoriske fibre i nervus ulnaris ($p<0.05^*$), nedsatt ledningshastighet i peroneus ($p<0.05^*$) samt nedsatt ledningshastighet i nervus tibialis posterior ($p<0.001^{***}$).

Amplitude for motoriske fibre i nervus medianus viser signifikant forskjell ($p<0,01^{**}$) og det viser også amplitude nervus tibialis posterior ($p<0,05^*$), men begge disse resultatene sier imidlertid at de kuldeskadde leder raskere enn i kontrollgruppen. For fullstendige resultater, se tabell 4.

--Termotest:

Det var signifikante forskjeller mellom de kuldeskadde og de normale på følgende variabler: Varmeterskel i hånd var forhøyet ($p<0.01$), kuldeterskel i hånd var forhøyet ($p<0.01$) og varmeterskel i fot var forhøyet ($p<0.01$). For fullstendige resultater se tabell 3.

Kuldesmerte defineres som patologisk hvis den angis ved temperaturer under 15°C i hånd og under 10°C i fot. I tabell 2 er hver enkelt kuldeskadd ekstremitet listet opp med eventuell kuldesmerte, og i såfall ved hvilken temperatur den inntreffer. Vi finner kuldeallodyn i 18 av de i alt 41 kuldskadde ekstremitetene, dvs. 44 %.

Ved å se soldatene under ett, påvises kuldeallodyn hos 10 av de 16 undersøkte, dvs. hos 63 % av de kuldeskadde soldatene, se tabell 1. Kuldesmerteterskel i gruppen som helhet var ikke signifikant forskjellig fra kontrollgruppen.

8 av de 15 soldatene angir smerte ved fornyet kuldeeksponering. Hvis vi ser disse for seg selv, påviser vi kuldeallodyn hos 7 av disse 8, dvs. hos hele 87,5 %.

DISKUSJON

Vi har avdekket en vedvarende nevropati hos de kuldeskadde soldatene, i form av nedsatt tynn- og tykkfiberfunksjon.

Det er kjent at lokale kuldeskader kan gi opphav til en perifer tykkfibernevropati, som kan vedvare. Arvesen og medarbeidere (2) viser at nerveledningshastigheter i ekstremiteter utsatt for kuldeskade fortsatt var nedsatt 3-4 år etter at skaden inntraff.

Nevrografi benyttes for å evaluere de tykke, myeliniserte fibrene. Ved nerveskade endres nerveledningshastighet og utseende på svarpotensialet. Demyelinisering gir nesten alltid redusert nerveledningshastighet enten i hele nerven eller i det området hvor demyeliniseringen er mest uttalt. Ved betydelig demyelinisering oppstår ledningsblokk. Ved aksonale skader vil svaramplituden bli redusert, alt etter som hvor mange fibre som ikke leder nerveimpulser mens ledningshastigheten holder seg relativt normal inntil en fullstendig blokkering inntreffer. Nevrografi kan gi informasjon om hvilken type av skade som foreligger samt nivå av skaden. En nevropati som rammer hele nerven vil gi en generell reduksjon av nerveledningshastigheten langs hele nerven. En affeksjon som rammer proksimalt vil gi lokalt redusert nerveledningshastighet og forlengde F-responser. F-respons er et sensvar som snur i nevronets soma og kommer tilbake i aksonet som et forsinket aksjonspotensial. Ved distal affeksjon fås lokale forandringer her med for eksempel økt distal latenstid (11).

Ved nevrografi av nervus ulnaris og medianus i overekstremitetene finner vi signifikant forlenget distal delay i nervus medianus og ulnaris. Arvesen og medarbeidere (2) finner en patologisk økning i distal delay kun i venstre ulnaris. Vi finner en signifikant nedsatt sensorisk amplitude i ulnaris. Nedsatt men ikke i signifikant grad er også ledningshastighet for motorisk ulnaris, den sensoriske amplitude i medianus og den sensoriske ledningshastighet i ulnaris. Den motoriske amplitude for medianus og ulnaris, og ledningshastighet motorisk medianus er økt hos de kuldeskadde sammenlignet med kontroll. Arvesen og medarbeidere (2) finner signifikant nedsatt sensorisk nerveledningshastigheter i overekstremitetene og også at ledningshastighet i motorisk medianus er nedsatt men ikke i signifikant grad.

I underekstremiteten viser våre funn signifikant nedsatt ledningshastighet i peroneus samt i tibialis posterior. Vi finner nedsatt amplitude i suralis men ikke signifikant. Vi finner også en uventet økning i amplitude i peroneus og tibialis posterior hos kuldeskadde sammenlignet med kontroll. Arvesen (2) finner forlenget motorisk distal delay, og motoriske samt sensoriske ledningshastigheter i underekstremitetene signifikant nedsatt. Gjennom nevrografi er, som tidligere nevnt, de større, myeliniserte fibrene evaluert. Vi finner lette tegn til nevropati, mest uttalt i underekstremiteten. Dette er i samsvar med funn gjort av Arvesen og medarbeidere (2). Alt i alt vil funnene i vår undersøkelse bedømmes som lettere og vil finne da også en lettere grad av nevropati enn i Arvesens studie. En mulig forklaring at nevropatien var mest uttalt i underekstremiteten kan være at bena i større grad er utsatt for vann og kuldeoverføring fra underlaget enn det

overekstremiteten var. Dette kan også skyldes dårlig fottøy og at tung oppakning gir redusert mikrosirkulasjon i føttene grunnet mekanisk trykk (2).

Ved nevropatier oppstår gjerne bortfallsymptomer (motoriske og sensoriske) så vel som irritative symptomer og eventuelt tegn på autonom dysfunksjon (12).

Ved en tykkfibernevropati av de sensoriske fibrene vil man kunne forvente nummenhet eller nedsatt sensorikk for lett berøring.

8 soldater rapporterer om symptomer i form av nummenhet. Ved å måle ledningshastighet i nervus suralis finner vi normale sensoriske amplituder. Normal ledningshastighet er 50 m/s, som funnet i kontrollgruppen. Ledningshastigheter under 45 m/s defineres som patologisk. Vi finner patologisk nedsatte ledningshastigheter hos 4 soldater. Det er altså overensstemmelse mellom nedsatt ledningshastighet og rapporterte symptomer i form av nummenhet hos 50 %.

Ved affeksjon av de motoriske fibrene vil man kunne forvente pareser og muskelatrofi (1). I vårt materiale er det ingen soldater som rapporterer om problemer med gangfunksjonen. Man kan dermed si at våre funn sannsynligvis ikke har betydning for de kuldeskaddes funksjon.

Våre funn tyder på at kuldeskaden involverer de større, myeliniserte fibrene. Dette er i samsvar med funn gjort i tidligere studier (1, 2), hvor man konkluderer med at kuldeskade gir en reduksjon i antall tykke, myeliniserte fibre. Demyelinisering og redusert fiberomkrets er de vanligste årsakene til økt motstand i fibren forkortet (2).

I den refererte studien finner Arvesen og medarbeidere at en mindre kuldeskade i en finger eller tå kan gi reduserte nerveledningshastigheter proksimalt for dette dvs. i underarmen eller leggen. Irwin og medarbeidere (1) konkluderer likt. To mulige mekanismer for at nerveskade oppstår distalt for så å bre seg i proksimal retning diskuteres. En retrograd degenerasjon kan affisere fibren i proksimal retning og nå helt inn til sentralnervesystemet. Det er observert histologiske endringer i ryggmargen etter en lokal kuldeskade, og det spinale segment korresponderer til innervasjonen i det skadde området perifert. En annen mekanisme er at flere kroppsdelar er utsatt for kulde samtidig, men i ulik grad. En kuldeskade uten forfrysning kan ha rammet grenseområdet til et forfrost område lengre perifert (2).

I tillegg til å måle nedsatte nerveledningshastigheter som et uttrykk for summen av aksjonspotensialer i de myeliniserte fibrene, kartlegger Arvesen klinikken hos de kuldeskadde. Han finner hyperhidrose, endret hudfarge, kuldesmerte, og mener disse funnene indikerer at også tynne myeliniserte og umyeliniserte fibre må være skadet. For å undersøke følelsen av kulde og varme, benytter Arvesen og medarbeidere 2 vannbad på 15 og 40 °C, og de undersøkte ble bedt om å skille mellom disse med øynene lukket. Av de med endret kuldefølsomhet ble det rapportert om forsinket reaksjon på temperaturen, å ikke kunne skille mellom vannbadene, og en varm brennende følelse. Av de med en endret varmfølsomhet: Forsinket følelse, paradoksal varme, kuldefornemmelse og noen var i ikke i stand til å skille mellom vannbadene. Arvesen

indikerer at kuldeskade gir en tynnfiberaffeksjon. Han har imidlertid ikke kvantitative sensoriske tester tilgjengelig for å studere dette i detalj.

Ved klinisk nevrografi bestemmes altså bare hastigheten i de raskeste og tykkeste myeliniserte fibre. Nevrografi har altså ikke kunnet evaluere funksjonen i de tynne nervefibrene som A-delta-fibre som medierer kulde samt skarp, stikkende smerte, og heller ikke i C-fibre som medierer varme, varmesmerte og enkelte typer taktil smerte. Utvikling av termotesten gjør dette derimot mulig. Langvarige plager etter kuldeskade i form av allodynisme og endret terskel for temperaturfølelse lar seg dermed evaluere.

Arvesen og medarbeidere foreslår i sin studie (2) at kuldeskade affiserer umyeliniserte fibre kun i mindre grad. Irwin (1) finner også nevropati etter kuldeskade i dyreforsøk. Han konkluderer med at det er de store myeliniserte fibre som først og fremst rammes. De umyeliniserte fibre derimot unngår skade. Dette er ikke i samsvar med våre funn.

Våre undersøkelser viser at terskel for varme og kulde i hånd samt terskel for varme i fot, er endret i signifikant grad hos de kuldeskadde soldatene. Dette er ikke tidligere blitt påvist.

Ved en nevropati av de tynne fibre ville man kunne forvente en subjektivt nedsatt følelse for varme og kulde. Det er kjent fra klinisk praksis at de fleste pasienter med tynnfibernevropati og nedsatt sensitivitet for varme og kulde ofte også angir spontane og konstante smerter. Dette var det imidlertid ingen av de kuldeskadde soldatene som rapporterte om. Våre kliniske funn kan derfor ikke benyttes til å bevise en tynnfiberaffeksjon.

Det som imidlertid er et av våre hovedfunn er funn av en kuldeallodynisme hos 63 % av soldatene. 8 av soldatene oppgir direkte smerter ved fornyet kuldeeksponering. Hvis vi ser denne gruppen under ett, påviser vi kuldeallodynisme hos 7 av de 8, dvs. hos hele 87,5 %. Smerte i kulde kan dermed være et klinisk tegn som kan tale for en kvantitativ påvisbar kuldeallodynisme.

Jørum og medarbeidere (28-33) har påviste endringer i termal-sensibilitet hos kuldeskadde. Et særlig fremtredende fenomen var påvisning av kuldeallodynisme som korresponderte med soldatenes subjektive plager i form av kuldeeksponert smerte. Kuldeallodynisme vil derfor bli mer inngående behandlet i siste del av diskusjonen.

Våre funn viser at lengre opphold i kalde og våte miljø, omgivelser soldater under øvelse ofte opererer i, kan gi kuldeskade i form av en nevropati, med affeksjon både av tykkere nervefibre, evaluert vha. nevrografi og av de tynnere evaluert vha termotest. Flere av soldatene har plager i form av kuldeeksponert smerte, og det nevrofysiologiske korrelat til dette er påvisning av en patologisk kuldesmerteterskel (kuldeallodynisme).

Mekanismer for kuldeallodyni.

I omtrent halvparten av de undersøkte kuldeskadde ekstremitetene (18 av 41 kuldeskadde ekstremiteter) og hos 10 av de 16 soldatene ble det funnet kuldeallodyni. Det er i tidligere studier rapportert om kuldeskadde som responderer med smerter ved fornyet kuldeeksponering (2). Denne kuldeallodynien har imidlertid ikke kunnet evalueres tidligere da det er først nå at egnet sensoriske tester foreligger.

Redusert hudtemperatur gir kuldefølelse, som blir smertefull ved ytterligere temperatursenkning. Denne kulden er trolig mediert gjennom aktivering av både myeliniserte kulde-spesifikke A delta fibre som medierer smertefri kulde og gjennom umyeliniserte C fibre som medierer smerte (LaMotte and Thalhammer 1982). Ved patofysiologiske tilstander derimot kan en lett avkjøling av huden utløse smerter. Denne kuldeallodynien er et vanlig symptom hos pasienter med nevropatiske smerter (14).

Før en diskusjon om mulige mekanismer for kuldeallodyni følger en oversikt over reseptorer og nervefibere som er involvert.

Nervefibre:

A fibre er myeliniserte og utgjør de tykkeste fibre med omkring 20 μm i diameter. De leder nerveimpulser i en hastighet på 120 m/s og inndeles i undergruppene alfa, beta og delta (6). C-fibre er umyeliniserte og tynnere med 1 μm i diameter, og har en ledningshastighet på 1 m/s eller under hos mennesket (32). C-fibre følges ad over en lang avstand (10).

Ulike reseptorer har aksoner med karakteristisk tykkelse. A alfa- og beta- fibre som er de tykkeste, korresponderer med lavterskel mekanoreseptorer i muskler, hud og ledd og leder impulser som formidler sansekvalitetene lett berøring, trykk og vibrasjon.

A-delta leder fra kuldereseptor, men C-fibre fra varmereseptorer. Nosiseptorene leder i både A-delta og i C-fibre (6). Nyere studier har imidlertid vist at dette bildet ikke er komplett når det gjelder kuldesensorikk. C fibre kan nemlig inndeles i undergrupper. Serra og medarbeidere (29) har gjennom mikronevrografi/elektrisk stimulering av C fibre kunnet differensiere mellom nociceptive - og kuldespesifikke C fibre. Dette er tidligere funnet i dyreforsøk utført av Thalhammer og medarbeidere i 1994. Campero og medarbeiderer (36) undersøker aktivitet i afferente kuldespesifikke fibre som tidligere er antatt å være A delta kuldefibre. De finner at nesten alle de kuldespesifikke fibre har nerveledningshastigheter i C fiberområdet. De konkluderer med at antagelsen om at kuldeimpulser ledes i A delta fibre enten er helt feil eller ufullstendig; at kulde muligens kan leder i begge typer fibre (31).

Termoreseptorer:

Det somatosensoriske nervesystemet fanger opp endringer i temperatur. Prosessen starter ved at et varmt eller kaldt stimulus eksiterer sensoriske nervefibre. Disse afferente nevronene konverterer temperaturstimuli til elektrokjemiske signaler i form av et aksjonspotensiale (13).

Når hud varmes eller kjøles til temperaturer utenfor termoneutral sone (31-36 °C) vil en følelse av varme eller kulde komme pga aktivisering av korresponderende varme eller kuldereseptorer. Videre økning eller senkning av temperatur vil gi smerte i form av varmesmerte eller kuldesmerte, mediert fra nosiseptorer gjennom C fibre (17). Hardy og medarbeiderer (20) undersøker kuldesmerte i sin studie fra 1941 og fant nettopp dette, at kuldesmerte medieres i tynne, ikke-myliniserte C fibre. Campero og medarbeidere finner en subpopulasjon av C polymodale nosiseptorer som reagerer ved smertefullt lave temperaturer (noxious low temperature). Disse kan gi opphav til kuldesmerte (35). Dagens oppfatning er at denne nosiseptormedierte kuldesmerten mest sannsynlig medieres både i A delta og i C fibre (16).

Kulde og varme formidles gjennom tynne sensoriske nervefibre med frie endeforgreninger. De to reseptortypene ser nesten identiske ut. Kuldereseptoren reagerer på kroppsavkjøling under 32 °C, men slutter å reagere når kroppen blir svært kald. Den aktiveres også ved temperatur rundt 45 °C, noe som kalles paradoksal kulde. Det adekvate stimulus for termoreseptorene er temperaturen i vevet, og disse fortsetter å sende impulser med en viss frekvens så lenge temperaturen er konstant. De er imidlertid mer følsomme for forandring av temperatur enn for den absolutte temperatur. En endring i hudtemperaturen på 0,2 °C er nok til å gi tydelig forandring i impulsfrekvensen fra termoreseptoren (6).

Varmereseptor

Smertefull varme registreres av sensoriske nevroner som reagerer ved en "moderat" temperatur-grense på 43 °C eller ved en "høy" grense på 52 °C. Forståelsen av mekanismene bak varme-følelse er dannet mye på grunnlag av vanilloid-reseptoren (VR1), en eksitatorisk ione-kanal tilknyttet sensoriske nevroner som aktiveres av temperaturer over 43 °C, og av capsaicin, hovedingrediensen i chili-pepper i tillegg til av syrer. VR-1-reseptoren bidrar til varmesensitiviteten i "moderate" nervefibre og er essensiell for utvikling av termal hyperalgesi etter vevsskade. En beslektet ione-kanal, VRL-1, responderer ikke på capsaicin, men på temperatur over 50 °C, og kan bidra til varmesensitiviteten hos de sensoriske "høy"-grense nevronene. Både VR1 og VRL-1 er medlemmer av TRP familien av ikke-selektive kationkanaler, og inndeles i undergruppene TRPC, TRPV og TRPM.. TRP står for transient receptor potential (13). VR-1 kalles etter innføring av nytt nomenklatur TRPV1 (14). Det er til nå identifisert til sammen 4 TRPV kanaler som detekterer varme (22). De 3 som ble oppdagede mest nylig viser mer enn 40 % aminosyrelighet med TRPV1. De dekker til sammen en stor del av temperaturskalaen. TRPV3 detekterer temperaturer over 33 °C, TRPV2/VRL 1 over 55 °C (høygrense, smertefull varme). Det er også vist at TRPV4 aktiveres av temperaturer i det varme området (22).

Kuldereseptor

Det var først i 2002 at Keemy og medarbeidere klarte å påvise en kulde- og mentolsensitiv reseptor (CMR1) på "small-diameter" nevroner. Mentol har lenge vært kjent for sin kjølede virkning. Keemy og medarbeidere finner at mentol virker på en eksitatorisk ionekanal på de tynneste nervefibrene i trigeminale og dorsal-rot ganglier. Disse kanalene aktiveres også av kulde (deteksjonsterskel på $\sim 25^{\circ}\text{C}$). Studien sier at mentol gir sin kjølede effekt ved å virke som en agonist på en temperaturresponderende reseptor (13).

Det ble gjennom DNA-analyse fastslått at denne kulde- og mentolsensitive reseptoren (CMR1) er et medlem i TRP-kanalfamilien Etter nyere nomenklatur heter CMR1 nå TRPM8 (14). TRP-familien dekker et stort temperaturområde. Unntaket er ultrakald ($< 8^{\circ}\text{C}$) og varm ($30-40^{\circ}\text{C}$), noe som antyder at andre molekyler eller mekanismer kan være involvert ved disse temperaturene (13). Det er siden funnet nevroner som aktiveres av kulde men ikke av mentol, nemlig ANKTM1 kanalen (22). Disse kanalene er å finne på en liten populasjon av sensoriske nevroner som uttrykker TRPV1 men ikke TRPM8, hvilket betyr at det må være minst 2 grupper av nevroner som reagerer på kulde. ANKTM1 responderer på lavere temperaturer enn TRPM8-kanalen (22).

Nosiseptor er en smertereseptor som aktiveres av stimulering som gir vevsødeleggelse, eller vil gi vevsødeleggelse hvis stimuli fortsetter (6). Det er tidligere antatt at C nosiseptorene er en homogen gruppe av polymodale enheter som reagerer ved mekanisk, termal eller kjemisk påvirkning. Dette har imidlertid vist seg å være et for unyansert bilde. Det er vha. mikronevrografi funnet C fibre som ikke responderer på mekanisk stimulering. En undergruppe av disse igjen responderer heller ikke på varme. Mange av de mekano-insensitive nociceptorene responderer på capsaicin, og de kan også sensitiviseres slik at de responderer på trykk og varme. Det er derfor trolig at det finnes ulike klasser av nociceptorer som står for ulike funksjoner innen formidlingen av smerte og hyperalgesi (32). Dette påpeker også Serra og medarbeidere (29) i sin studie hvor de klarer å differensiere mellom nociceptive - og kuldespesifikke C fibre, som beskrevet under avsnittet nervefibre. Aktivitet i nosiseptor og smerteopplevelse kan opptre uavhengig av hverandre. Smerte er en subjektiv opplevelse og defineres som en ubehagelig sensorisk eller emosjonell opplevelse, som opptrer i sammenheng med vevsskade eller truende vevsskade, eller blir beskrevet som om den skyldes skade av vev (6).

Wasner og medarbeidere (14) ønsker å undersøke mekanismene bak kuldesmerte gjennom å studere mentolens effekt på smerte, temperaturopplevelse og berøring hos friske forsøkspersoner. Han benytter 40 % L - mentol og etanol som kontroll, og appliseres disse på underarmshuden hos forsøkspersonene. Studien finner at mentol gir følelse av smerte og kulde, samt hyperalgesi for berøring og for kulde ved testing etter at mentol er fjernet. Kuldesmerteterskelen synker ved at kuldesmerte oppleves ved 16°C mot 8°C før applikasjon. Effekten av mentol testes med og uten blokade av myeliniserte nervefibre. Blokaden oppnås ved å påføre trykk over nervus radialis. Ved å blokkere A-fibrene sees hypoanestesi for mekanisk stimulering og en opphevet kuldesensasjon som uttrykk for en selektiv blokade av A beta og A delta fibrene. Under blokaden ser man samtidig en økning i kuldesmerten. Dette skjer pga. en mangelde inhibisjon av C

nosiseptoren, en inhibisjon vanligvis utført av kuldespesifikke A delta fibre. Blokada av A fibren avslører dermed en kuldeindusert smerte, en kuldeallodyni ved 17 °C, noe som også er funnet i tidligere studier (Fruhsdorfer 1984, Wahren og medarbeidere 1989, Verdugo og Ochoa 1992 (21)).

Ved påføring av mentol under blokaden sees en ytterligere senkning av kuldesmerten til 19 °C, det vil si at kuldesmerten oppstår ved en høyere temperatur. Det er nå kun C fibrene som leder og den eneste mulige tolkningen er at mentol fører til en kuldeallodyni ved å aktivere C reseptorene.

Studien konkluderer med at mentol kan indusere kuldesmerte gjennom aktivering og sensitisering av perifere kuldesensitive C nosiseptorer og aktivering av kuldespesifikke A delta fibre. Wasner og medarbeidere foreslår at disse mekanismene er involverte i kuldehyperalgesi hos pasienter med nevropatiske smerter (14).

Nevropatisk smerte

Det skilles mellom nosiseptiv og nevropatisk smerte. De nosiseptive smertene skyldes vevsødeleggelse og representerer en normal reaksjon på skade av vev. Nevropatisk smerte forårsakes av en skade eller sviktende funksjon i nervesystemet.

Nevropatisk smerte oppfattes som en samlebetegnelse på flere smertetilstander, hvor utgangspunktet er nerveskade (12). IASP (International association for the Study of Pain) utdyper denne definisjonen og sier at nevropatisk smerte er smerte grunnet en primær lesjon eller en dysfunksjon i det perifere eller sentrale nervesystemet (33).

Karakteristisk for den nevropatiske smerte er at den er kronisk og vanskelig å behandle. Nevropatisk smerte er kjennetegnet av 3 typer smerte:

- 1) Konstant smerte, ofte beskrevet som brennende, verkende, stikkende.
- 2) Paroxysmal smerte med anfallsvise smerter av kort varighet og med varierende frekvens.
- 3) Provosert smerte som regel utløst av lett berøring av smertefullt område eller til kulde.

Patofysiologiske mekanismer:

Ved nevropatisk smerter spiller lesjoner i tynnfibre størst rolle i tillegg til utvikling av sentral hypereksitabilitet.

En rekke mulige mekanismer diskuteres. Sentral sensitivisering er en av dem.

Pasienter med nevropatisk smerte har i tillegg til spontan smerte ofte en provosert smerte, dvs. stimulusavhengig, ofte kalt allodyni for lett berøring. Hyperalgesi er en unormalt sterk smerte som respons til et normalt smertefullt stimulus. Mekanisk allodyni og hyperalgesi ved nevropatisk smerte skyldes hovedsakelig sentral sensitivisering.

Kliniske studier har vist at N-metyl-D-aspartate (NMDA) reseptoren spiller en viktig rolle i dannelse og opprettholdelse av en sentral hypereksitabilitet som gir smerter ved mekaniske stimulering (15).

Termal allodyni og hyperalgesi er også hyppige funn hos pasienter med nevropatiske smerter (12), men mekanismene bak er studerte i langt mindre grad (15). Attal og medarbeidere indikerer et skille mellom termal- og mekanisk hyperalgesi gjennom undersøkelser av pasienter med sentral smerte etter slag eller ryggmargsskade. Studien finner at lidokain systemisk reduserer mekanisk hyperalgesi, mens termale kvaliteter (kulde- og varme grense, termal hyperalgesi) ikke påvirkes i signifikant grad (20). Jørum og medarbeidere (15) undersøker pasienter med nevropatiske smerter og uttalt allodyni, og konkluderer med at en sentral sensitisering mediert gjennom NMDA reseptoren er involvert i kuldehyperalgesi. Denne studien finne imidlertid ikke endring i kuldegrense ved forsøk med NMDA-reseptor antagonist ketamine. De konkluderer derfor med at andre mekanismer trolig også er involverte.

Hva skiller kuldeallodyni hos kuldeskadde fra pasienter med nevropatiske smerter?

Klinikk:

Det finnes i begge gruppene en patologisk kuldesmerteterskel som inntreffer ved samme temperatur. Gruppen av pasienter med nevropatiske smerter beskriver ved denne grensen svært intense smerter, og en ytterligere senkning av temperaturen lar seg ikke gjennomføre. Kuldesmerteterskel er her lik toleranseterskel. I tillegg sees en signifikant endring av kuldesmerteterskelen i den kontralaterale ekstremiteten. På bakgrunn av klinikk vil en mistenke at sentralnervøse mekanismer er involvert.

Den kuldeskadde gruppen angir også kuldesmerteterskel ved samme temperatur. Den smerten de opplever karakteriseres derimot som mindre intens, og det lar seg gjøre å senke temperaturen ytterligere før den absolutte toleranseterskel for smerte nås ved en lavere temperatur. Sett under ett har gruppene en lik patologisk senket kuldesmerteterskel, men toleranseterskelen for smerte ligger ved en lavere temperatur hos de kuldeskadde enn hos gruppen med nevropatiske smerter (23-28).

Effekt av medikamenter:

Jørum og medarbeidere (15) tester effekt av NMDA reseptorantagonisten ketamin og alfentanil i begge gruppene. I gruppen med nevropatiske smerter som ble gitt alfentanil ble kuldeallodynien redusert signifikant. Ketamin hadde samme effekt, men ikke i signifikant grad. Begge medikamentene gav en signifikant reduksjon i kuldehyperalgesi. Begge reduserte også pågående smerte og mekanisk hyperalgesi. Den kuldeskadde gruppen ble testet på samme måte, med ulikt resultat. Her viste ketamin ingen effekt, mens alfentanil reduserte kuldeallodynien i signifikant grad.

Ulik klinikk og ulik medikamentrespons mellom gruppen med nevropatisk smerte og gruppen med kuldeskadde, indikerer at det ligger ulike nevrofysiologiske mekanismer bak kuldeallodynien i disse to gruppene. Både klinikken og en fullstendig opphevelse av kuldehyperalgesien ved ketamin, indikerer sentralnervøse mekanismer i gruppen med kuldeallodyni og nevropatiske smerter. Dette skulle tale imot Wasners teori. Hos kuldeskadde derimot vil perifere mekanismer være mer sannsynlig, muligens gjennom sensitisering av kuldereseptorer slik Wasner foreslår. Dette blir nå testet ved å utføre forsøk med mentol og nerveblokade i disse to gruppene av pasienter med kuldeallodyni.

I tillegg har soldatene en uttalt autonom dysfunksjon, først og fremst i form av uttalt svette (hyperhidrose). Dette tyder på affeksjon av efferente sympatiske tynnfibre hvilket nå er mulig å teste ved hjelp av QSART (quantitative sudomotor axon reflex test) (18, 19).

Tabell 1: Utløsende situasjon for skade og testet ekstremitet sett i sammen heng med kliniske funn som er inndelt i akutte, subakutte og kroniske, samt om kulde-/varmeallodyni ble påvist ved termotest for hver enkelt

	Utløsende situasjon:	Testet ekstremitet:	1a) Akutt klinikk:	1b) Subakutt klinikk:	2) Kronisk klinikk:	3) Termotest: Kulde/varmesmerter
1	april-99 Marsj over fjellet, vått og kaldt.	Hø. hånd Hø. fot	Fingre/tær: Kald, nummen, hevelse	Hevelse, blommer, flassing, hyperemi, stivhet	Smerte ved kulde/varme-eksponering., hudavflassing.	Kuldeallodyn. Varmeallodyn.
2	"	Hø. hånd Hø. fot	Ben; Smerter v/gange. Hender; Smerte v/buk	Hevelse, flassing, stivhet, nummen	Nummenhet, hudavflassing.	Kuldeall.
3	"	Hø. hånd Hø. fot	Frysing, Nummen	Hevelse, hyperemi, stivhet	Nummenhet, Hudavflassing	Nei
4	"	Hø. hånd Hø. fot	Kald, Nummen	Nummenhet, prikking i ro, avflassing, rubor, raskt kald, varme ben	Svettendens, varme ben særlig om kvelden, strømfølelse, hudavflassing, fryser lett	Kuldeall
5	vår-99	Hø. hånd Hø. fot			Raskt kald og smerte v/kuldeeksp, Overfølsom for varme, svette, tørr hud.	Kuldeall
6	april-99 Våt snøstorm	Hånd(T) Ve.fot Hø.fot(N)	Skiftende varm og kald, prikking/stikking, nummen, hyperemi, Hevelse	Hevelse, hyperemi, prikking	Kjenner raskt kulde og varme, hevelse, hudavflassing, smerter ved oppvarming	Kuldeall Varmeall
7	okt-02 Marsj. Kaldt.	Hø.hånd (T) Hø. fot Ve.fot	Iskald. Ingen følelse i ben		Nedsatt følelse, fryser lettere, lang tid å varme opp, varme ben som må avkjøles, brennende følelse, svette.	Kuldeall
8	nov-02 åpen båt, -2°C	Hø. hånd Hø. fot Ve.hånd(N) Ve. fot	Nedsatt følelse Kald	Hud sprekker, smerter, nummen, stivhet.	Fyser lettere, kalde ben, nummen, smerter ved kulde.	Kuldeall
9	nov-02 båt, vått, telt -10°C	Hø. hånd Hø. fot Ve. fot	Kald, Følelsesløs	Nedsatt følelse	Raskere kald men ingen smerter	Nei
10	nov-02 båt, vått	Hø. hånd Hø. fot Ve. fot	Følelsesløs, Kald	Glinsende hud, flassing, nedsatt følelse	Raskt kald og smerter i kulde. Klam på ben.	Kuldeall Varmeall
11	"	Hø. hånd Hø. fot Ve. fot	Følelsesløs, Kald	Hevelse, smerter	Raskt kald i kulde, nedsatt følelse	Kuldeall Varmeall
12	"	Hø. hånd Hø. fot Ve. fot	Iskald, smerter. Red. følelse.	Red. følelse, smerte	Hevelse, mistet negler. Raskere kald i kulde, nedsatt følelse	Kuldeall
13	" kuling, bølger, telt	Hø. hånd Hø. fot Ve. fot	Kald, følelsesløshet	Følelsesløshet	Nedsatt følelse, avflassing, fryser raskere, klam og svett	Nei
14	nov-02 båt	Hø. hånd Hø. fot Ve. fot				Nei
15	"	Hø. hånd Hø. fot Ve. fot	Kald, følelsesløs	Kalde ekstr, sprukket hud, avflassing.	Raskt kald i kulde, lang tid å varme opp, får da røde flekker, kløe.	Nei
16	" 12t-tur	Hø. hånd Hø. fot Ve. fot	Kald, følelsesløs, stivhet, stikkende smerter	Hevelse, iskalde ben, avflassing, stikkende smerter	Kuldeeksp. smerte, svette, nedsatt følelse, fargeforandring v/dusj (lilla)	Nei

soldat. Under testet ekstremitet betyr N kun nevrografi, T kun termotest men de resterende er testet på begge måter.

Nr	Ekst	KS
1	h	÷
2	F	24.4
3	F	27.8
4	h	÷
5	F	÷
6	h	÷
7	h	÷
8	F	26.6
9	h	21.6
10	F	23.9
11	F	26.9
12	h	÷
13	h	19.8
14	F	16
15	F	24.9
16	h	÷
17	F	÷
18	F	26.5
19	h	22.1
20	F	16.6
21	F	13.1
22	h	÷
23	F	18.7
24	F	11.5
25	F	24
26	F	23.4
27	h	÷
28	F	14.2
29	F	÷
30	h	÷
31	F	÷
32	F	÷
33	h	÷
34	F	÷
35	F	÷
36	h	÷
37	F	÷
38	F	÷
39	h	÷
40	F	÷
41	F	÷

Tabell 2: Kuldeallodyn timer pr kuldeskadde ekstremitet. f=fot, h=hånd. KS=Kuldeallodyn timer og ved hvilken temperatur i °C.

Kvalitet:	Kuldeskadd:	Kontroll:	p
Varmeterskel hånd	33,9	33,4	< 0.01**
Kuldeterskel hånd	31,5	31,1	<0,01**
Varmesmerteterskel hånd	42,9	43,9	
Kuldesmerteterskel hånd	7,6	9,1	
Varmeterskel fot	36,6	35,0	<0,01**
Kuldeterskel fot	31,1	31,0	
Varmesmerteterskel fot	43,3	42,3	
Kuldesmerteterskel fot	13,7	5,0	Non sig.

Tabell 3: Resultater termotest

Nerve:	Kuldeskadd:	Kontroll:	p
Amplitude motorisk medianus	8,0	7,75	<0,01**
” ulnaris	8,0	7,5	
Distal delay motorisk medianus	3,1	3,3	<0,05*
” ulnaris	2,2	2,4	<0,05*
Ledn.hastighet motorisk medianus	61,0	60,0	
” ulnaris	60,0	62,0	
Amplitude sensorisk medianus	20,0	25,0	
” ulnaris	12,0	10,0	<0,05*
Ledn. hastighet sensorisk medianus	57,0	57,0	
” ulnaris	52,0	55,0	
Amplitude peroneus	7,0	6,5	
” tibialis posterior	8,0	7,5	<0,05*
Distal delay peroneus	3,65	3,6	
” tibialis posterior	4,25	4,3	
Lednin. hastighet peroneus	49,0	52,0	<0,05*
” tibialis posterior	49,5	52,0	<0,001***
Amplitude suralis	12,0	18,0	Non sig.
Ledn. hastighet suralis	48,0	50,0	

Tabell 4: Resultater nevrografi

LITTERATURHENVISNING

1. Irwin M: Nature and mechanism of peripheral nerve damage in an experimental model of non-freezing cold injury. *Ann R Coll Surg Engl* 1996; 372-379.
2. Arvesen A, Wilson J, Rosen L: Nerve conduction velocity in human limbs with late sequela after local cold injury. *Eur journal of clin invest* 1996; 26:443-450.
3. Haller J: Trench-foot- a study in military-medical responsiveness in the great war, 1914-1918. *West J Med* 1990 Jun; 152: 729-733
4. Berg A, Aas P, Lund T: Lokale frostskaader. *Tidsskr Nor Lægeforening* 1999; 382-5.
5. Rosen L, Eltvik L, Arvesen A, Stranden E: Local cold injury sustained during military service in the norwegian army. *Arct Med Res* 1991; 50: 159-165
6. Brodal P (ed): *Sentralnervesystemet* ISBN 82-518-3929-7, Universitetsforlaget 2001.
7. Rubin E, Farber JL: *Pathology* ISBN 0-397-58422-9, Lippincott-Raven publishers 1999.
8. Arvesen A, Rosen L, Eltvik L, Kroese A, Stranden E: Skin microcirculation in patients with sequela from local cold injury. *Int J Microcirc* 1994. 14: 335-342.
9. Jørum E, Arndt-Nielsen: Clinical pain management. Sensory testing and clinical neurophysiology. Chap 3. In: Jensen, Wilson, Rice (eds): *Chronic pain*.
10. Jørum E, Lundberg ER, Torebjork HE: Peripheral projection of nociceptive unmyelinated axons in the human peroneal nerve. *J Physiol* 1989 pp. 291-301.
11. Ganes: *Kompendium i klinisk nevrofysiologi*.
12. Jørum E, Eide PK: Nevropatiske smerter. In: Gjerstad L, Skjeldal OH, Helseth E (eds): *Nevrologi og nevrokirurgi - fra barn til voksen*. ISBN 82-412-0556-2, Forlag Vett og viten AS 2003.
13. McKemy D, Neuhausser W, Julius D: Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature* 2002. 416, 52-58.
14. Wasner G, Schattschneider J, Binder A, Baron R: Topical menthol-a human model for cold pain by activation and sensitization of C nociceptors. *Brain* 2004. 127, 5: 1159-1171.
15. Jørum E, Warncke T, Stubhaug A: Cold allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: The effect of N-metyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist ketamine. *Pain*, 2003; 101 (3): 229-235.
16. Beise R, Carstens E, Kohllöffel L: Psychophysiological study of stinging pain evoked by brief freezing of superficial skin and ensuing short-lasting changes in sensation of cool and cold pain. *Pain* 1997.
17. Wolf S, Hardy J: *Studies on pain*. 1941.
18. Low P: The autonomic nervous system. *Seminars in neurology* 2003. 23, 4: 407-422.
19. Low P: Evaluation of sudomotor function. *Clinical neurophysiology* 2004. 115, 7: 1506-1513.

20. Attal N, Gaude V, Brasseur L, Dupuy M, Guirimand F, Parker F, Bouhasira D: Intravenous lidocaine in central pain, a double-blind, placebo-controlled, psychophysiological study. *Neurology* 2000a; 1:564-574
21. Verdugo R, Ochoa JL: Quantitative somatosensory thermotest. A key model for functional evaluation of small calibre afferent channels. *Brain* 1992. 115: 893-913.
22. Story G, Peier A, Reeve A, Eid S, Mosbacher J, Hricik T, Earley T, Hergarden A, Andersson D, Hwang S, McIntyre P, Jegla T, Bevan S, Patapoutian A: ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures. *Cell* 2003. 112: 819-829.
23. Jørum E, Opstad PK, Arvesen A: Cold allodynia and affection of thick nerve fibers following cold injuries. *Pain suppl.* 1999, 178.
24. Jørum E: Neurpathic pain-central and peripheral cold allodynia. 3rd European pain conference "Pain in Europe", Nice, 26.-29. Sept., 2000. Abstract book p. 101.
25. Jørum E: Thermal hyperalgesia in human neuropathic pain, 10th World Congress on pain, 17.-22. Aug., 2002, San Diego, California. Abstract p. 351.
26. Jørum E: Allodynia and its assessment with particular reference to cold allodynia, Danish Pain Seminar, Hindsgavl Slot, Fyn 31. Mai-2. Juni, 2002, abstract p 49-51.
27. Jørum E, Opstad PK: Hypothermia and cold injuries. Presented at "Emergencies and Public safety" Göteborg, 29.-31. August 2002.
28. Jørum E, Opstad PK: Cold allodynia and alterations in the thick and thin fibre function after cold injuries in military coastal rangers, Norsk militærmedisinsk Kongress Oslo, 31. Mai 2002.
29. Serra J, Campero M, Ochoa J, Bostock H: Activity-dependent slowing of conduction differentiates functional subtypes of C fibres innervating human skin. *J of physiology* 1999, 515: 799.
30. Campero M, Serra J, Ochoa JL: C-polymodal nociceptors activated by noxious low temperatures in human skin. *J of physiology* 1996, 497: 565-572.
31. Campero M, Serra J, Bostock H, Ochoa JL: Slowly conducting afferents activated by innocuous low temperatures in human skin. *J Physiol* 2001. 535.3: 855-865.
32. Weidner C, Schmelz M, Schmidt R, Hansson B, Handwerker HO, Torebjörk HE: Functional attributes discriminating mechano-insensitive and mechano-responsive c nosiseptors in human skin. *J of neuroscience* 1999, 19 (22): 10184-10190.
33. Merskey, Bogduk: Classification of chronic pain. IASP Press 1994.